

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 15

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude HUBERT

Né le 17 Septembre 1928 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement, le 14 Janvier 1957

**LA GOUTTE
DOIT-ELLE ÊTRE CONSIDÉRÉE
COMME UNE MALADIE
DES STÉROÏDES ?**

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI'

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:--

Année 1957

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude HUBERT

Né le 17 septembre 1928 à P A R I S

--:--

Présentée et soutenue publiquement
le 14 janvier 1957

--:--

LA GOUTTE DOIT-ELLE ETRE CONSIDEREE
COMME UNE MALADIE DES STEROIDES ?

--:--

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

--:--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	{ Hôtel-Dieu
	{ Broussais
	{ Salpêtrière
	{ Cochin
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT-
	{ DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

MM.

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales)	DELAY
et de l'encéphale	
Clinique du diabète sucré et des)	BOULIN
maladies de la nutrition	
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY
	J. BESANÇON
	MOREAU
	(de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
Cliniques obstétricales	(LANTUEJOUL
	(VARANGOT
	(LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESQILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chir	PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique mé.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique	{ ECALLE		{ MARCHAL
obstét.	{ MAYER		{ SOULIE
Clinique	{ OFFRET		
ophtal	{ RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... (Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

C'est à ma Mère tout d'abord que va
ma pensée reconnaissante.

Je lui dois ma formation
morale.

Que cette thèse soit le
témoignage de ma plus
grande tendresse.

A mon Père,

Les sacrifices qu'il s'est
imposés pour moi ne sau-
raient trouver dans cette
dédicace qu'une bien faible
récompense.

A mon Frère,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur de GENNES,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueu-
se reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur R. DEBRE

Professeur Honoraire de la Clinique
des Enfants Malades,
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine,
Grand' Croix de la Légion d'Honneur,

Avec notre profonde gratitude
pour sa bienveillance que
nous nous efforcerons
d'avoir méritée.

A Monsieur le Docteur G. NORA

Chirurgien de l'Hôpital Rothschild,
Officier de la Légion d'Honneur,

C'est à son exemple, à ses
conseils et à son aide que
nous devons notre formation
professionnelle.

Avec toute notre reconnaissance
pour l'affectueuse sollicitu-
de qu'il nous a toujours
témoignée tout au long de
nos études, nous le prions
de trouver ici l'expression
de notre respectueuse amitié
et de notre profonde gratitude.

A Messieurs les Docteurs M. PONCELET
et J. CHOUZET

LA GOUTTE DOIT-ELLE ETRE CONSIDEREE
COMME UNE MALADIE DES STEROIDES ?

- I -

INTRODUCTION

- :-

Peu d'affections ont connu autant de fluctuations physiopathologiques que la goutte, maladie fort ancienne, très répandue, aux traductions anatomocliniques parfois très caractéristiques, mais parfois aussi minimales ou d'emprunt. Longtemps rangée dans le vaste et imprécis domaine des "rhumatismes", la goutte, récemment, s'est vue considérée comme une maladie essentiellement métabolique. La diversité des traitements qui lui ont été opposés, et qui agissent par des mécanismes différents, n'est pas faite pour clarifier le problème.

Les récents résultats obtenus par la corticothérapie surrénale sont venus donner un tour nouveau aux conceptions étiopathogéniques relatives à la goutte, formes chroniques, mais aussi accès aigus.

Le terme de goutte, de gutta, synonyme dans le latin du Moyen-âge de humor, a désigné en langue vulgaire, jusqu'au XIII^{ème} siècle une diathèse se manifestant fréquemment par des localisations articulaires - podagre - et correspondant à

l'arthritisme. Le langage populaire a conservé une trace de cette ancienne signification, dans les expressions : goutte sciatique, goutte migraine, goutte sereine, goutte rose (DELPEUCH). Actuellement, JACCOUD a donné de la goutte la définition suivante :

"maladie constitutionnelle, souvent héréditaire, caractérisée par une dyscrasie urique et par des attaques de fluxions articulaires spécifiques, susceptibles de métastases et de compensation."

Est-ce là le dernier mot de la définition physiopathologique de la goutte ? Certes non, et la notion nouvellement introduite d'un groupe de maladies dites du collagène, dominées par une réactivité tissulaire particulière à des agressions différentes, et paraissant régulièrement accompagnées d'une réaction anormale de la corticosurrénale qui produit en excès les stéroïdes, cette notion dans laquelle l'inflammation joue le premier rôle, a paru s'appliquer entre autres à diverses maladies, articulaires, dermiques, musculaires, cardiaques, vasculaires, également à la goutte.

Ces hypothèses pathogéniques ne sont pas que des exercices désintéressés de la pensée et du raisonnement, et n'offrent pas non plus qu'un attrait physiopathologique dogmatique. Elles comportent des conséquences pratiques, thérapeutiques, qui se sont révélées dans maintes indications comme véritablement spectaculaires.

Avec la cortisone et ses récentes applications, avec aussi ses formes nouvelles (de GENNES), avec l'A.C.T.H., on

est arrivé à freiner ces hyperréactions inflammatoires, à rétablir un équilibre hormonal perturbé, et donc à mettre, au moins provisoirement, à l'abri d'agents d'agression, l'organisme pathologique. Si l'inconvénient majeur de cette hormonothérapie corticosurrénale ou corticotrope nouvelle est de n'agir que le temps de son administration, dans la goutte, elle connaît une indication intéressante, puisque précisément la maladie procède par accès aigus qu'il s'agit de juguler, de surmonter, de faire franchir au malade qui retrouve ensuite un équilibre - plus ou moins précaire - justiciable de traitements d'entretien et de prévention.

Toutes ces pensées se sont présentées à notre esprit lorsqu'en fin d'études médicales, nous avons pu constater que loin de disparaître ou de régresser, comme on l'a parfois dit, à tort semble-t-il, la goutte existe toujours, fréquente, mais susceptible d'emprunter des formes qui risquent de la camoufler ou de la rendre moins accessible aux thérapeutiques classiques.

Les auteurs qui, ces dernières années, se sont occupés de la goutte, ont en effet été frappés par son polymorphisme anatomo-clinique, par les irrégularités de son traitement, selon la phase à laquelle il est appliqué.

Des observations biochimiques, humorales, des essais thérapeutiques, cortico-humoraux, semblent actuellement en faveur de la participation, dans toutes les formes évolutives de la goutte, phase chronique, poussées aiguës, des stéroïdes sexuels, dont on connaît la triple action tissulaire,

métabolique et glandulaire, et des stéroïdes métaboliques, susceptibles d'intervenir dans les poussées articulaires aiguës.

En faveur de ce rôle primordial des stéroïdes dans la goutte à ses divers moments évolutifs, nous avons trouvé :

des arguments d'ordre anatomoclinique, symptomatologie rhumatismale de la goutte, formes dites rhumatismes goutteux, goutte associée à une arthrite ; or, ces affections relèvent de troubles complexes des stéroïdes ; les dosages, les aspects histopathologiques des tissus, les résultats de l'hormonothérapie sont là pour le démontrer ;

des arguments d'ordre biochimique, humoral ; les rapports entre la goutte et la fonction corticosurrénale, le comportement des androgènes chez les goutteux, semblent bien établis ;

des arguments d'ordre thérapeutique, les hormones corticosurrénales et corticotropes agissant dans la goutte comme elles le font dans des affections reconnues comme relevant de troubles des stéroïdes.

Ces divers éléments que nous allons rassembler, serviront de base à une discussion qui terminera notre travail et qui, sans aboutir à des conclusions absolument décisives - ce que n'ont pu faire des auteurs autrement qualifiés que nous - sera très en faveur du rôle prépondérant, physiopathologique, des stéroïdes sexuels et métaboliques dans la goutte.

- II -

LES ARGUMENTS ANATOMOCLINIQUES

-:-

D'abord incluse dans le vaste et imprécis domaine de la rhumatologie, la goutte, ces dernières décades, en a été détachée, pour être considérée comme la manifestation d'un trouble du métabolisme de l'acide urique, d'une diathèse urique plus ou moins héréditaire. Avec l'amélioration des techniques de dosage, on en vint à distinguer entre acide urique libre et acide urique combiné, et à différencier différents types d'élévations de l'acide urique chez certains malades. L'épreuve de l'hyperuricémie en particulier fit ressortir des dissociations entre les deux formes d'acide urique. Nous verrons d'ailleurs que les perturbations métaboliques sont chez le goutteux plus complexes et diverses que l'étude de l'acide urique ne l'avait tout d'abord montré.

Ce qui nous importe ici tout d'abord, c'est de montrer les associations morbides que contracte la goutte en particulier avec les manifestations de la lignée dite rhumatismale. Un fait frappe actuellement le rhumatologue : la rareté des formes franches de la goutte, avec la

classique localisation métatarso-phalangienne du gros orteil, au profit de la prépondérance des formes atypiques de symptomatologie rhumatismale, affectant les grosses articulations.

On sait que les classiques, GARROT, CHARCOT, distinguaient résolument entre rhumatisme et goutte, distinction encore acceptée par maints rhumatologues ; pour d'autres, par contre, la notion de rhumatisme goutteux est admise, avec par exemple l'opinion de MATHIEU PIERRE WEIL pour qui c'est la goutte qui provoque les manifestations rhumatismales. Il ne s'agit donc pas d'une association morbide, ni même d'un état pathologique spécial. La goutte doit alors être considérée comme une entité morbide, susceptible de réaliser les symptômes et les lésions que l'on groupe sous le terme commode de rhumatisme, et qui est en fait une modalité réactionnelle d'étiologies diverses.

Si nous parcourons la littérature de ces dernières années, nous voyons en effet rapportés des faits d'observation assez disparates mais cependant reliés entre eux par la forme rhumatismale de la symptomatologie goutteuse. Il y est décrit des formes aiguës et subaiguës de goutte mono ou polyarticulaire, frappant les grosses articulations, genou, cheville, poignet, articulation médiotarsienne. Localement, on se trouve devant un aspect d'arthrite banale, sans caractères goutteux. On comprend alors le diagnostic erroné qui est ainsi porté, et l'échec des thérapeutiques mises en oeuvre sur la foi de ce diagnostic : salicylates, sulfamides, antibiotiques, qui échouent régulièrement.

Il faut donc réviser les conceptions trop étroites qui règnent encore chez bien des cliniciens, et selon lesquelles seules seront dites "goutte" les atteintes aiguës du gros orteil. Très souvent, cette crise articulaire aiguë demeure discrète, et même totalement absente, dans des cas de goutte parfaitement avérée. Ou bien l'épisode articulaire initial a été si minime qu'il est passé inaperçu ou que le malade l'a oublié ou bien il a fait totalement défaut, et toute la maladie s'est manifestée pendant plusieurs décades par des accès au niveau des grosses articulations, jusqu'à ce qu'enfin se produise l'accès typique. Dans d'autres cas enfin, l'atteinte métatarso-phalangienne ne se produira jamais. La symptomatologie rhumatismale peut, chez ces goutteux qui s'ignorent, revêtir un polymorphisme extrême, lumbago, sciatique, périarthrite, tendino-synovite étant aussi bien observés.

L'aspect anatomopathologique des lésions peut également en imposer pour une origine rhumatismale pure, les images quasi-spécifiques de la goutte, en hallesbardes, en vacuoles claires, s'associant à des lésions non spécifiques du rhumatisme chronique.

Quant au tophus, on le déclare actuellement comme très rare. Comment alors porter le diagnostic de goutte devant cette symptomatologie essentiellement rhumatismale ? Puisqu'on ne dispose ni de la crise de l'orteil, ni du tophus, ni même des signes radiologiques caractéristiques, c'est sans doute le laboratoire qui orientera utilement le diagnostic, en révélant une hyperuricémie en l'absence d'insuffisance rénale ; c'est aussi l'efficacité du traitement

colchique d'épreuve qui signera la nature goutteuse des troubles observés. Enfin le contexte clinique aidera également à rectifier l'erreur, malade pléthorique, suralimenté, sédentaire, à troubles métaboliques, à hérédité goutteuse.

La goutte va parfois jusqu'à emprunter l'aspect d'une polyarthrite chronique évolutive (RAVAULT et VIGNON) avec atteinte symétrique des articulations, douloureuses, déformées, ankylosées, tuméfiées, et images radiologiques caractéristiques. Pourquoi et comment peut-on alors envisager la goutte ? Par la présence de certains accès typiques de l'orteil - signe inconstamment retrouvé dans les observations - par l'atteinte précoce et initiale des articulations tarsiennes, du genou et de la cheville alors que manquent les crises au niveau des extrémités supérieures ; par l'existence d'une forte hyperuricémie, alors que l'uricémie est basse ou normale dans la polyarthrite chronique évolutive, par la notion de "terrain goutteux".

Pour RUBENS-DUVAL, le problème des rapports entre goutte et rhumatisme se pose chez plusieurs de ses malades, obèses d'une cinquantaine d'années, vigoureux, brévilignes, et porteurs de lésions d'authentique polyarthrose symétrique des genoux et du rachis. Chez tous ces malades, on trouve une hyperuricémie de type goutteux, mais un taux très bas de 17 céto-stéroïdes urinaires : ce signe biologique d'hypoandrogénie devrait suffire, pour RUBENS-DUVAL, à distinguer entre maladie arthrosique masculine et goutte, puisque dans cette dernière, on ne trouve pas de signe clinique d'hypoandrogénie, bien que les 17 cétostéroïdes urinaires soient abais-

sés. Cependant, pour RUBENS-DUVAL lui-même, il ne saurait y avoir de séparation absolue entre les polyarthroses chez l'homme, et la goutte : il existe des cas indubitables de polyarthrose d'origine goutteuse comme le prouvent d'une part l'épisode initial au niveau de l'orteil, d'autre part l'efficacité du colchique. Il est certain que des cas d'arthrose des grosses articulations présentent des stigmates goutteux sous forme d'une hyperuricémie sans atteinte rénale, d'antécédents familiaux, de signes de la série goutteuse, état de pléthore, souvent d'obésité, vie sédentaire, suralimentation, enfin, efficacité de la cure hydro-minérale sulfato-calcique magnésienne, sans action habituelle dans les arthropathies non goutteuses. De tels cas peuvent évoluer sur le mode "rhumatismal" ou au contraire, présenter des épisodes articulaires aigus nettement goutteux répondant bien au traitement spécifique par le colchique.

Il faut donc bien reconnaître d'une part que la goutte est capable de prendre un aspect anatomo-clinique trompeur de polyarthrite chronique ou d'arthrose isolée ou symétrique, ou de s'associer à de telles affections. Surtout, il faut savoir que des cas de goutte authentique ont évolué sans jamais réaliser la crise métatarso-phalangienne considérée de façon trop absolue comme le critère obligé du diagnostic de goutte.

TALBOTT, dans un récent traité de rhumatologie, traite de l'arthrite goutteuse, autrement dit des manifestations articulaires de la goutte, et aborde la physiopathologie de la maladie. Le tophus, symptôme caractéristique secondaire à la pré-

ci-
cipitation massive d'urate de soude, débute par une "goutte" microscopique provenant des liquides interstitiels surchargés d'urates. La détermination du "pool miscible" de l'acide urique, c'est-à-dire la quantité de cet acide circulant dans l'organisme, et la détermination de la vitesse de sortie ou d'élimination, le "turn-over rate", de ce même acide permettent d'évaluer le degré d'imprégnation tissulaire et humorale de l'organisme en urates. Ces déterminations, celle de l'imprégnation de l'organisme en acide urique marqué injecté par voie veineuse, celle de l'uricémie et celle de l'élimination urinaire des urates, montrent que l'organisme goutteux est surchargé en urates, ce que l'on a attribué à une hyperproduction métabolique : il ne semble pas s'agir, comme on l'a cru longtemps (GARROD), d'une insuffisance de destruction tissulaire d'acide urique, d'une altération limitée à son élimination rénale. Le trouble métabolique responsable de l'imprégnation urique semble héréditaire, et doit surtout concerner une incorporation accélérée des acides aminés (N 15 glycine par exemple) dans la molécule d'acide urique ; celui-ci peut donc être fabriqué directement par le goutteux à partir d'un acide aminé sans que celui-ci ait au préalable été dégradé en acides nucléiques.

Toujours selon TALBOTT, les phénomènes articulaires de la goutte offrent des caractères particuliers : évolution chronique, présence de dépôts d'urates de soude dans les structures articulaires et péri-articulaires, d'où altération du cartilage articulaire et réalisation, après un certain temps d'évolution, de véritables

ostéo-arthrites dégénératives avec parfois aspects de polyarthrite chronique évolutive, par l'extension de l'érosion, la destruction cartilagineuse et l'ankylose fibreuse ultérieure.

Nous allons rechercher maintenant si, sur le plan humoral, biochimique, des analogies ou des intrications entre goutte et rhumatisme sont également présentes, comme elles le sont indubitablement, nous venons de le voir, sur le plan anatomoclinique.

- III -

LES ARGUMENTS BIOCHIMIQUES

-:-

La goutte est caractérisée, du point de vue humoral, par une hyperuricémie, par la réduction relative de l'acide urique dans les urines, de l'existence, secondaire, de dépôts d'urate de soude dans les tissus, au niveau des articulations, à l'intérieur des structures cartilagineuses, puis au niveau des os ; sur les formations périarticulaires, synoviale, bourses séreuses, ligaments et tendons, enfin dans le tissu cellulaire sous-cutané, avec constitution du tophus. Dans les conditions physiologiques normales, l'uricémie est faible pendant l'enfance, elle s'élève à la puberté chez les deux sexes, mais surtout chez le garçon, puisque son taux va passer de 33 mg pour 1000 en moyenne avant la puberté à 43 mg pour 1000 chez le garçon - et seulement à 40 mg pour 1000 chez la fille. On comprend que pendant l'enfance l'uricémie soit basse, étant donné l'anabolisme protidique élevé qu'exige la croissance ; mais à la puberté, ces conditions demeurent. Il est possible (PETERS) que les substances dont les dégradations ultimes aboutissent à l'ammoniaque et à l'urée soient utilisées comme simples sources d'énergie par l'organisme. Les substances telles que celles qui s'éliminent sous

forme d'acide urique et de créatinine pourraient avoir un rôle plus spécifique, d'où la dissociation entre l'anabolisme très actif de la totalité des protéines, et l'élévation du catabolisme de certaines d'entre elles, peut-être à la suite de l'apparition de fonctions nouvelles dans lesquelles ces protéines spécifiques interviendraient (PARLIER). Il existe, c'est la seule chose indiscutable, une élévation physiologique de l'uricémie à la puberté, plus chez le garçon que chez la fille, et de façon particulièrement marquée lorsque le sujet deviendra ultérieurement goutteux. Des recherches faites dans ce sens ont montré que l'uricémie moyenne atteignait alors des chiffres de 46 mg pour 1000.

On cite bien des cas de goutte chez la femme ; mais la très grande majorité affecte l'homme, à l'âge adulte, et jamais dans l'enfance ni chez le castrat. La goutte ne frappe exceptionnellement la femme qu'après la ménopause, c'est-à-dire à une période où les hormones sexuelles femelles ne sont plus actives. On a donc pu rechercher la nature des hormones auxquelles l'uricémie était liée, en prévoyant qu'elle serait de type masculin. On est donc parti, sur des constatations cliniques, de l'hypothèse selon laquelle la goutte était caractérisée par une anomalie de la production des androgènes. Ces stéroïdes sont en partie utilisés, en partie convertis, en partie éliminés. Ces faits physiologiques sont-ils modifiés chez le goutteux ?

Les androgènes ne semblent pas avoir chez ce type de malades une action tissulaire anormale, et ni les fonctions

sexuelles, ni les caractères sexuels secondaires, ne sont modifiés. Et cependant, nous allons le voir, le taux des 17 céto-stéroïdes urinaires est chez le goutteux très abaissé, voire nul.

Les androgènes agissent également sur les tissus non génitaux. Peut-être cette action est-elle anormale chez le goutteux, et peut-elle rendre compte de certaines complications de la maladie. C'est ainsi que le rein du goutteux peut, lorsque le taux des purines ingérées est élevé, réagir de façon anormale en réabsorbant une proportion d'urates plus élevée : la surcharge en urates du filtrat glomérulaire, au lieu de donner lieu à une élévation correspondante d'uricurie, entraîne, par la réabsorption d'une partie de ce supplément d'urates par les cellules rénales, une hyperuricémie déjà présente, mais ainsi entretenue ou aggravée. Chez le goutteux, il y a donc dysfonctionnement tubulaire qui pourrait expliquer un trouble hormonal, puisque le contrôle des systèmes tubulaires qui président aux différentes réabsorptions est dominé par les stéroïdes : les hormones génitales, la désoxycorticostérone, la cortisone, retiennent le sodium. La testostérone freine l'élimination du potassium. La cortisone et l'A.C.T.H. diminuent la réabsorption du glucose, de certains dérivés protéiques, acide urique en particulier.

Sur le tissu conjonctif, fait important pour nous, les stéroïdes possèdent un effet anti-inflammatoire, c'est là la base même de l'effet thérapeutique de la cortisone et de ses dérivés. Or, nous avons vu que chez le goutteux, le taux des stéroïdes était abaissé. Au lieu, alors, de considé-

rer les réactions inflammatoires voisines des dépôts d'urates comme secondaires à l'irritation ainsi provoquée, on pourrait, sans préjuger de la chronologie, caractériser l'organisme goutteux par :

- des altérations de la cellule rénale qui devient capable de réabsorber en excès l'acide urique ;

- des altérations du tissu conjonctif , en particulier articulaire et péri-articulaire, dont les éléments se laissent imprégner, comme le font les cellules rénales, par l'urate de soude.

Les stéroïdes possèdent des propriétés métabolisantes qui s'exercent en particulier sur les protéines dont l'anabolisme est ainsi accru, tandis que sont réduits les déchets azotés et l'acide urique. A vrai dire, il est difficile d'attribuer l'hyperuricémie précoce, secondaire à l'injection de cortisone ou d'A.C.T.H. à des modifications du catabolisme protéique, une action tissulaire rénale de ces hormones n'étant pas exclue. Il y a cependant lieu de distinguer entre urates solubles et urates combinés, deux formes sous lesquelles l'acide urique est présent dans le sang et dont la somme donne l'uricémie. Le rapport entre acide urique combiné (30 % de l'acide urique libre) et acide libre qui est, chez le normal, de 10-15 mg pour la forme libre dans une uricémie de 45-50 mg, paraît modifié chez le goutteux où la forme combinée est souvent de l'ordre de 20 à 40 mg, voire davantage. PARLIER , qui a effectué de tels dosages, en conclut qu'il existe trois types biochimiques de goutteux :

- le type avec élévation isolée de la forme combinée d'acide urique ;

- le type avec élévation isolée de l'acide urique libre ;

- le type avec élévation parallèle de l'acide urique libre et de l'acide urique combiné.

Cependant, les tracés électrophorétiques ne font pas apparaître d'anomalies des albumines sériques chez le goutteux. Les androgènes ont une action glandulaire ; il faut alors se demander comment se comportent les stéroïdes chez le malade qui nous occupe. La goutte, affection surtout masculine, n'apparaît qu'après la puberté et s'accuse avec l'élévation de la sécrétion des androgènes, paraît au premier abord, non seulement liée à la présence d'androgènes, mais aussi, dépendante de l'absence d'oestrogènes.

On sait que dans l'organisme, les stéroïdes non utilisés sont convertis en un stéroïde inactif (cholestérol par exemple), en un autre stéroïde génital (oestrogène par exemple), ou encore en un stéroïde métabolique (11-oxycortico-stéroïde par exemple). Or, au moment de la crise aiguë, on a pu établir la déficience temporaire des 11-oxycortico-stéroïdes, hormone antagoniste de désoxycorticostérone. Cette dernière a libre jeu d'exercer ses effets sur le sel et peut-être son action congestionnante sur les articulations, enfin l'hormone entraînerait les altérations du collagène péri-articulaire, réalisant ainsi la réaction articulaire inflammatoire que l'injection expérimentale de désoxycorticostérone provoque régulièrement.

Ainsi apparaît l'arthrite goutteuse.

Ainsi une certaine fraction des stéroïdes androgéniques est convertie. Une autre fraction est éliminée sans être utilisée ni convertie. Mais chez le goutteux, les dosages ont donné des chiffres très variables, allant du taux normal des 17 céto-stéroïdes à des chiffres augmentés ou abaissés, cela sans rapport avec la valeur de l'hyperuricémie. Si cependant, l'on rassemble un nombre suffisant de cas et de dosages, on voit qu'en gros, les 17 cétostéroïdes sont le plus souvent abaissés en présence d'hyperuricémies goutteuses : 7 fois sur 10. On n'a pas encore précisé le niveau auquel les perturbations métaboliques sont apparues pour réduire le taux urinaire des 17 cétostéroïdes, anomalie de la dégradation d'androgènes normaux, sécrétés en quantité physiologique, ou production d'androgènes anormaux. Le trouble métabolique est à exclure, puisque les 17 cétostéroïdes s'élèvent à la suite d'une injection de testostérone, pour atteindre les chiffres normaux. Il est possible que des androgènes chimiquement différents, insensibles aux réactifs habituels, soient produits par le testicule et la corticosurrénale.

En ce qui concerne les rapports entre les phases cliniques de la goutte et le comportement des stéroïdes, on peut dire qu'entre les crises articulaires aiguës, les seules influences endocriniennes sont celles qui caractérisent le terrain goutteux, et qui permettent le dépôt d'urates de soude à bas bruit.

Au moment de la crise, les stéroïdes corticosurrénaux paraissent intervenir aussi

bien dans son déclenchement que dans son déroulement et sa terminaison. A la première phase de la crise, les hormones inflammatoires du type désoxycorticostérone interviennent, luttent contre l'agression, et provoquent les phénomènes vasomoteurs caractéristiques de défense ; à la seconde phase, il s'agit pour l'organisme de réduire les réactions fluxionnaires, ce qui nécessite l'intervention des hormones anti-inflammatoires, autrement dit les 11-oxy-corticostéroïdes.

Les faits expérimentaux, les constatations anatomocliniques, les dosages humoraux et hormonaux, sont donc en faveur d'une réaction inflammatoire conjonctive qui fait entrer la goutte dans le groupe des maladies du collagène, avec réaction de défense type SELYE ; le corollaire thérapeutique, au moins sur le plan théorique, sera l'emploi des substances corticossurrénales type cortisone et A.C.T.H. Mais, en pratique, il existe des traitements médicaux véritablement spécifiques de la goutte, tel le colchique. Il n'y a lieu de les abandonner que lorsqu'ils s'avèrent inopérants. A ce moment, les méthodes utilisées en rhumatologie peuvent se montrer efficaces, nous allons le voir.

- IV -

LES ARGUMENTS THERAPEUTIQUES

:-

Nous ne ferons qu'énumérer rapidement les essais thérapeutiques réalisés avec la cortisone et surtout l'A.C.T.H. dans la goutte, qui fut une des premières indications de l'hormone corticotrope.

PARLIER et ses collaborateurs, ayant montré à l'aide d'arguments biochimiques et anatomopathologiques que la goutte pouvait être considérée comme une maladie des stéroïdes, n'en restent pas moins fidèles au colchique dans le traitement des phénomènes aigus, aussi longtemps qu'il demeure efficace. Par contre, dans les périodes intercalaires, intercritiques, l'excitation corticosurrénale semble avoir de la valeur. Mais il faut se souvenir que la cortisone inhibe l'action corticosurrénale, tandis que l'A.C.T.H. l'épuise, au moins en ce qui concerne les 11-oxy précisément nécessaires. L'insuffisance corticosurrénale secondaire à la corticothérapie, qui a préoccupé tant de cliniciens, paraît particulièrement fréquente et marquée chez le goutteux. Il faut donc être prudent dans le maniement des hormones corticosurrénales. On a préconisé

le schéma thérapeutique suivant : au début d'une crise aiguë, on fera des injections quotidiennes de 50-100 mg d'A.C.T.H. ou de 150-200 mg de cortisone, pendant quatre ou cinq jours, à doses dégressives, et associées dès le troisième jour au colchique à l'action duquel l'hormonothérapie sensibilise le malade.

SEYBERLICH associe l'A.C.T.H. et l'histamine-histidine dans les injections intradermiques loco dolenti avec lesquelles il traite la goutte, mais aussi le R.A.A., les polyarthrites chroniques évolutives et l'asthme. Ajoutons que les cas de goutte ici traités étaient intriqués d'asthme.

Les premiers essais thérapeutiques faits avec l'A.C.T.H. ont concerné des gouteux; par la suite, de nombreux cas ont été publiés, qui tendent à montrer que la tolérance et l'activité du colchique sont accrues par l'hormonothérapie. Cependant, cette dernière modifie peu l'uricémie et augmente l'uraturie mais dans des proportions moindres que les dérivés salicylés. COSTE a montré que l'action de la cortisone sur la goutte est assez parallèle à celle de l'A.C.T.H., mais qu'elle est plus lente et plus durable. Aussi les premiers auteurs ont-ils préconisé la cortisone dans les formes à tendance chronique, et l'A.C.T.H. dans les formes franchement hyperalgiques.

Voici deux observations apportées par A. LACROIX, d'Alger : une goutte sthénique qui n'avait jamais été soumise au colchique a été améliorée de façon franche et durable par l'A.C.T.H. Le second cas ne

bénéficia pas de l'A.C.T.H., la cortisone n'apporta qu'une amélioration transitoire ; mais cette fois, on avait employé le colchique de façon abusive, ce à quoi LACROIX attribue l'échec de l'hormonothérapie.

Dans le cas de KERSTLEY, concernant une goutte isolée, non familiale, la maladie est apparue chez un jeune homme de 18 ans, sous forme de douleurs aiguës au niveau des genoux puis des doigts, avec constitution ultérieure de tophi, hypertrophie splénique et ganglionnaire, hyperuricémie à 170 mg pour 1000. Le traitement - non spécifié - n'enraya pas l'évolution, et le malade finit par succomber à 24 ans en cachexie. L'A.C.T.H. administrée in extremis avait amélioré l'état général et l'appétit, et abaissé l'uricémie à 70 mg pour 1000. La vérification anatomique a montré des lésions étendues d'amylose viscérale.

En 1952, COSTE rapportait douze observations de goutte chronique traitées par la cortisone et surtout par l'A.C.T.H., étant donné, dit cet auteur, l'action urato-éliminatrice des ces hormones. L'A.C.T.H. surtout, a considérablement augmenté l'élimination urinaire de l'acide urique et par conséquent, diminué l'uricémie. COSTE préconise l'emploi alterné de l'hormonothérapie avec d'autres substances urico-éliminatrices, cincophène, salicylates, carinamide, benexmid ; les tophi pourront être extirpés chirurgicalement sous le couvert du traitement associant A.C.T.H. et colchique. Les résultats semblent intéressants dans les formes rebelles aux traitements classiques. La rechute peut se produire après cessation du traitement, mais le colchique qui avait perdu chez ces malades son efficacité.

té primitive, l'a souvent retrouvée après hormonothérapie.

SMYTH a insisté sur la valeur des injections intraarticulaires et de l'administration parentérale de l'hydrocortisone dans la goutte, "ce qui n'est nullement surprenant", ajoute-t-il, "puisque les stéroïdes corticosurrénaux sont capables de corriger le défaut de 11-Oxystéroïdes, qui représente l'anomalie métabolique fondamentale des goutteux présentant des phénomènes articulaires aigus".

SMYTH a constaté que l'A.C.T.H. administrée lors de la crise faisait disparaître rapidement les symptômes, parfois même dès la première injection de 50 mg. La seule indication de l'A.C.T.H. dans la goutte est pour lui la crise aiguë, puisque les manifestations réapparaissent dès la suppression du traitement. C'est pourquoi il faut entreprendre le colchique avant d'interrompre l'hormonothérapie, et cette association lui paraît capable d'éviter les rechutes. C'est, ajoute SMYTH, le traitement le plus efficace actuellement de la crise goutteuse aiguë.

- V -

DISCUSSION

-:-

Les faits anatomocliniques, biochimiques et thérapeutiques que nous venons de rapporter, seraient susceptibles d'étayer une théorie physiopathologique selon laquelle les stéroïdes joueraient un rôle important, voire décisif, aux différentes étapes évolutives de la goutte. Nous allons avec toute la prudence qui s'impose, tenter en effet d'interpréter les faits d'observation dans ce sens, tout en nous rendant compte que le développement d'une thèse, pour être parfaitement convaincant, doit avoir balayé les objections que toute affirmation soulève en clinique.

Nous commencerons avec les derniers arguments exposés, ceux qui sont d'ordre thérapeutique, car ce sont les moins discutables. La cortisone, l'A.C.T.H. agissent, on le sait, non pas sur la cause des manifestations pathologiques, mais sur leurs conséquences, les symptômes ainsi déclenchés et uniquement sur ceux qui comportent la vasodilatation d'une part, les réactions tissulaires inflammatoires, cellulaires et fibrillaires, d'autre part. La corticothérapie est donc une thérapeutique non étiologique, de nature anti-inflammatoire non spécifique. L'inflammation est le mode

réactionnel de l'organisme vis-à-vis de l'infection, mais aussi de maintes agressions non infectieuses. Mais, tandis que dans certains cas, cette réaction inflammatoire est proportionnelle à l'intensité de l'agression, quelle qu'en soit la nature, dans d'autres cas, cette réaction est excessive, et répond à une incitation légère par des phénomènes morbides intenses ; c'est en particulier cette disproportion entre la cause et l'effet qui caractérise les maladies allergiques. Et c'est à corriger cette disproportion que la corticothérapie s'emploie surtout. Selon SELYE, et ses nombreux adeptes, les "maladies de la réactivité tissulaire" comportent deux catégories d'états pathologiques :

- les maladies dites humorovégétatives, asthme, urticaire, rhume des foins ;

- maladies dites du collagène, articulaires : R.A.A., et polyarthrite chronique évolutive ; cutanées : lupus erythémateux ; musculaires : myosites ; vasculaires : périartérite noueuse ; cardiaques : endocardite de Libman-Sachs, etc...

Dans ces réactions tissulaires morbides, la corticosurrénale paraît intervenir au premier chef, par excès de stéroïdes (DOC surtout) qui favorisent les réactions inflammatoires, et par défaut de cortisone, qui précisément réduit l'inflammation.

Or, qu'observons-nous dans la goutte ?

Au début de la crise, à la suite de causes déclenchantes variables, qui agissent à la manière d'un stress, il se produit sur le terrain goutteux, et sans doute par

une mauvaise adaptation de la fonction corticosurrénale, une perturbation des éliminations hydrochlorurées sodiques, peut-être par l'intervention d'un excès de désoxycorticostérone, hormone de l'eau et du sel, et à effet congestionnant au niveau des articulations. Les faits se dérouleraient comme suit :

Une diurèse chlorurosodique initiale entraînerait une réponse réactionnelle par élimination accrue de DOC qui provoquerait à son tour, au niveau du rein, la réabsorption compensatrice de sel et d'eau, et au niveau des tissus extra-rénaux, une poussée fluxionnaire sous forme de vaso-dilatation et d'œdème ; au niveau des articulations rendues vulnérables par les dépôts d'urates, cette réaction serait particulièrement accentuée. Les dosages effectués par certains auteurs avant la crise de goutte, montreraient une baisse de l'élimination des ll oxy qui sont précisément les antagonistes de la DOC, dont l'action s'intensifierait grâce à ce déséquilibre hormonal.

Lors de l'accès goutteux proprement dit, les ll oxy-corticostéroïdes ont le premier rôle, dans la mesure où leur action n'est plus entravée par un excès de désoxycorticostéroïde. C'est ce qui se produit sans doute lors de l'extinction spontanée de la poussée aiguë, et une fois la crise terminée, les dosages montrent l'élévation des ll oxy, et sa conséquence, l'élévation du taux des urates dans les urines. Lorsqu'au contraire, la crise se prolonge, sans donner de signes de résolution spontanée, les ll oxycorticostéroïdes ne se montrent pas en hyperactivité, comme le

montre le résultat du test de Thorn avec absence de la chute caractéristique des éosinophiles de 50 pour 100 ; par ailleurs, l'élimination urinaire des urates n'augmente pas comme elle le fait en fin de crise.

Ainsi, il est permis de poser l'hypothèse selon laquelle, à toutes les phases évolutives de la goutte, période précédant l'accès, accès lui-même, sa terminaison, les phases intercalaires, seraient sous la dépendance des stéroïdes corticosurrénaux, avec action des androgènes à la fois sur les tissus, sur les glandes endocrines, sur le métabolisme, et action des stéroïdes métaboliques dans les processus réactionnels inflammatoires et leur extinction, en particulier au niveau des structures articulaires rendues préalablement vulnérables par le terrain goutteux lui-même, et les dépôts d'urates dont elles sont le siège.

On comprend alors qu'ayant peut-être procédé par analogie, la goutte ayant été longtemps incluse dans les infections dites rhumatismales, on ait tenté de la traiter par la cortisone et l'A.C.T.H. Cette décision se justifie sur le plan physiopathologique, sans que toutefois la corticothérapie représente la thérapeutique exclusive de la maladie. Les méthodes classiques, le colchique, spécifique, restent indiquées, la corticothérapie n'intervenant que comme adjuvant anti-inflammatoire non spécifique redonnant au traitement de la goutte, l'activité qu'il perd parfois.

- VI -

CONCLUSIONS

— : —

I.- La goutte a figuré parmi les premières indications de l'A.C.T.H. et actuellement l'emploi des hormones corticosurrénales dans son traitement, par analogie avec les succès remportés en pathologie articulaire, reste assez mal précisé en ce qui concerne la goutte.

II.- On a émis l'hypothèse selon laquelle la goutte pourrait être considérée comme une maladie des stéroïdes ; nous avons donc étudié les arguments anatomopathologiques, biochimiques, et thérapeutiques susceptibles d'étayer cette conception. Le mode réactionnel des structures articulaires, voire viscérales, à une agression minime, le comportement des stéroïdes les 11 oxy déficients au début de la crise permettant à la désoxycorticostérone d'exercer ses effets inflammatoires, puis se redressant lors de l'extinction des phénomènes aigus, enfin l'efficacité de la cortisone et de l'A.C.T.H. entre les crises, et lorsque le traitement spécifique avec le colchique devient inopérant, autant de faits qui sont bien en faveur de la nature hormonale de la goutte,

et plus particulièrement en faveur d'un trouble du comportement des stéroïdes sexuels, métaboliques, trouble lui-même sans doute secondaire aux conséquences d'un terrain morbide primitif, congénital, et vraisemblablement héréditaire.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

—:—

F. COSTE, B. FIGUET, F. DELBARRE, J. FREZAL
A.C.T.H. et cortisone dans le traitement de la goutte chronique
Annales de Médecine LIII p. 647-673 ..
1952

J.R. DORDICK, E.J. GLUCK
Preliminary clinical trials with prednisone (Meticorten) in rheumatic diseases
Journ. Am. Med. Assoc. CLVIII p. 166-170 21 mai 1955

G. GAUDIN
La goutte et l'arthrite goutteuse
Presse Méd. LXII p. 220 10 fév. 1954

L. de GENNES, G. DELTOUR
L'aldostérone, nouveau stéroïde corticosurrénal
Presse Méd. LXII p. 1751-1752 18 déc. 1954

L. de GENNES, G. DELTOUR
La 9 Alpha-Fluorohydrocortisone
Presse Méd. LXIII p. 1215 17 sept. 1955

A. LACROIX, G. ANTOINE, H. AMSALLEM,
Ed. TIMSIT

Goutte et A.C.T.H.

Soc. Méd. Hôp. Alger 19 mai 1951

KERSTLEY

Un cas de goutte chez un jeune homme
de 23 ans traité par A.C.T.H. et cor-
tisine. Constatations anatomopatholo-
giques

Lutte Française contre le Rhumatisme
21 mai 1950

J.A. LIEVRE

L'hormone corticotrope de l'hypophyse
(ACTH) dans le rhumatisme et la goutte
Presse Méd. LVII p. 1253-1255, 31 déc.
1949

J.A. LIEVRE, H. BLOCH-MICHEL, R. HENRY,
M. THEVENET

Pratique de la cortisone et de l'ACTH
dans le rhumatisme et la goutte
Presse Méd. LIX p. 197-199 14 fév. 1951

R. PARLIER, A. LICHTWITZ, M. DELAVILLE

La goutte, maladie des stéroïdes
Presse Méd. LIX p. 1502-1505 14 nov.
1951

PELLET

La goutte maladie des stéroïdes
Soc. Méd. Oranie 15 mars 1952

P.P. RAVAUULT, G. VIGNON, R. DETRY

La goutte à forme de polyarthrite
chronique évolutive
Rev. Rhumatisme p. 729 sept. 1952

A. RUBENS-DUVAL

En marge de la goutte articulaire chro-
nique, maladie arthrosique et goutte
Rev. Rhum. p. 713 sept. 1952

J. SERANE

Sur la goutte à symptomatologie rhumatismale

Presse Méd. LXI p. 504-505 4 avril 1953

SEYBERLICH

ACTH et histamine-histidine en injections intradermiques dans la goutte, les polyarthrites chroniques évolutives, le rhumatisme articulaire aigu et l'asthme

Presse Méd. LXII p. 445 20 mars 1954

Ch. Y. SMYTH

Current therapy of gout

Journ. Am. Med. Assoc. CLII p. 1106-1109 18 juil. 1953

J.H. TALBOTT

Gout and gouty arthritis

New York 1953 8° 92 pp.

M.P. WEILL

Nouvelles observations sur le rhumatisme goutteux

Revue du Rhum. p. 741 sept. 1952

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
I - Introduction.....	15
II - Les arguments anatomo- cliniques	19
III - Les arguments biochimiques.....	26
IV - Les arguments thérapeutiques.....	33
V - Discussion.....	37
VI - Conclusions.....	41
VII - Bibliographie.....	43

- :-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-

